

Carcinoma primario de la vesícula biliar

ANALISIS DE 28 CASOS ESTUDIADOS EN EL SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS DE BOGOTA, D.E. Y REVISION DE LA LITERATURA.

TULIO ENRIQUE PARRA MEJIA *
JAIME ESCOBAR TRIANA **

INTRODUCCION

El carcinoma de Vesícula Biliar (Ca. V. B.) es una entidad poco común, pero no rara. Aunque fue descrita desde 1.777 por Maximilian de Stoll, continúa siendo un reto diagnóstico y terapéutico para el cirujano; desde su descripción original, se estableció clásicamente un patrón de diagnóstico tardío y de tratamiento ineficaz. Parecería que el Ca. V.B. es, o un hallazgo inesperado durante la cirugía por una aparente patología benigna de la vía biliar, o un tumor extendido e irreseccable durante la exploración de una ictericia obstructiva. No hay en el momento datos clínicos ni de laboratorio que permitan un diagnóstico precoz de la entidad. Pocos avances se han hecho en su tratamiento y en vista de su mal pronóstico, aún persiste en muchos cirujanos el viejo concepto de

Blaock de evitar la operación si se sospecha preoperatoriamente el diagnóstico, a pesar de los avances logrado en el tratamiento de otros carcinomas; esto ha llevado a que muchas estadísticas con respecto al Ca. V.B. no hayan tenido variación en los últimos 40 - 50 años.

Con la presente revisión se analiza el estado de la entidad en los últimos 11 años en nuestra institución, se compara con otros informes de la literatura nacional y se hace referencia a incidencia y avances diagnósticos y terapéuticos de la literatura internacional sobre el tema.

MATERIALES Y METODOS.

Se analizan los casos de Ca.V.B. estudiados en el Servicio de Cirugía General del Hospital San Juan de Dios de Bogotá, D.E. Facultad de Medicina U. Nacional entre el 1o. de enero de 1968 y el 30 de junio de 1979. Salvo un caso diagnosticado por la paroscopia todos tuvieron comprobación anatomopatológica.

* Residente 3 de Cirugía General.

** Profesor Titular, Sección de Cirugía General, Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Nacional - Hospital San Juan de Dios, Bogotá, D.E. Colombia.

Se estudiaron y tabularon edad, sexo, procedencia; antecedentes médicos, quirúrgicos, ginecologistas y de cáncer en la familia; principales síntomas y su tiempo de evolución; los signos encontrados en el examen físico de ingreso en la hospitalización en que se hizo el diagnóstico de Ca. V.B. se analizaron los exámenes hematológicos y de química sanguínea; la radiología general, la del tubo digestivo alto y de la vía biliar en los casos en que fue estudiada.

rio o postmortem; el diagnóstico Anatomopatológico y el tipo de intervención a que fueron sometidos, así como la asociación con Colelitiasis en los casos que pudo ser investigada. En total 28 casos llenaron todos los requisitos enumerados.

Por dificultades en el seguimiento de pacientes solo en contados casos se pudo registrar el tiempo de sobrevivencia.

Se registraron el Diagnóstico Preoperatorio, el Diagnóstico Postoperatorio,

Como dato estadístico paralelo, se tabuló el número de casos de Ca.V.B.

TABLA No. 1

Incidencia por años de Ca. V.B. en el HSJD

Año	No. Colectomías	No. casos Ca. V.B.	o/o
1968	207	2	0.65
1969	146	1	0.68
1970	89	3	3.3
1971	89	2	2.2
1972	173	3	1.7
1973	328	1	0.3
1974	181	3	1.6
1975	182	3	1.6
1976	67	2	2.9
1977	55	1	1.8
1978	126	4	3.1
1979 (1/2A)	70	3	4.2
TOTAL	1.813	28	1.54

encontrados en protocolos de autopsia entre 1969 y 1975, contra el número de autopsias efectuadas en dicho lapso.

Se hace referencia a los informes de la literatura Inglesa y Nacional sobre el Ca.V.B.

ANALISIS

INCIDENCIA.

Entre enero de 1968 y junio de 1979 se practicaron 1813 colecistectomías incluídas las que además merecieron exploración de la vía biliar o derivaciones biliodigestivas. En el mismo lapso se estudiaron, trataron y se pudieron confirmar 28 casos de Ca.V.B. en el Servicio de Cirugía General del Hospital San Juan de Dios; en la tabla No. 1 se especifica la incidencia por años.

Esto nos da una incidencia del 1.54 o/o, dato que concuerda con la seña-

lada en la literatura (26) de 1.91o/o, variando de 0.55o/o a 6.50o/o y con los informes nacionales de 1.10o/o (3) y 2.8o/o (38). Por las condiciones especiales del Hospital en los últimos años, ha disminuido el número de pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos; a pesar de esto, el número de casos de Ca.V.B. descubiertos por año se mantiene, como si hubiera un leve aumento en la incidencia.

Las cifras antes mencionadas tienen mayor interés quirúrgico inmediato que el dato de frecuencia en el número de autopsias. Sin embargo, como dato paralelo, se relacionan el número de casos de Ca. V.B. encontrados en protocolos de autopsia con el número de autopsias efectuadas entre 1969 y 1975 (Tabla No. 2). Esto nos da una incidencia en autopsias de 0.94o/o. La literatura consultada dió una cifra de 0.18o/o (4). Entre nosotros Arias informa 0.61o/o (3) en una serie anterior de este mismo hos-

TABLA No. 2
Incidencia Ca.V.B. en Autopsias

Año	No.Autop.	No. Casos	o/o
1969	434	5	1.1
1970	321	1	0.3
1971	474	7	1.4
1972	548	6	1.0
1973	496	3	0.6
1974	430	3	0.7
1975	351	4	1.1
TOTAL	3.054	29	0.94

TABLA No. 3
Distribución por edad

Edad(años)	No.casos	o/o	o/oLit.(26)
29	9	0	0.1
30-39	1	3.57	1.5
40-49	6	21.4	8.9
50-59	14	50.0	19.6
60-69	5	17.8	37.0
70-79	2	7.1	
80 y mas	0	0	32.9
TOTAL	28		

pital. Sierra (32) informa 58 casos en 8.263 protocolos de Autopsia - 0.709. - de este centro y el Hospital Militar de Bogotá juntos.

SEXO.-

En nuestra serie, 26 pacientes fueron mujeres y 2 hombres, dando una relación de 13:1, dato que llama la atención respecto a la relación de 3.2:1 de la literatura (26) y con un informe anterior en nuestro medio de 5:1 (3); solo concuerda con una comunicación reciente (4a) de ARNAUD ET AL en Francia de 23 mujeres sobre 25 casos informados.

EDAD.

La distribución por edades se muestra en la tabla No. 3. La edad media fue de 55.2 años; en las series consultadas la edad media es de 6.52 años con diferentes porcentajes en la distribución según las décadas de la vida mostrando en la tabla No. 3. En

los informes extranjeros se nota aumento en la edad de aparición de la enfermedad tal vez por aumento en la longevidad en la población de los países industrializados. En dichos informes no se señala diferencia de edades entre los sexos. En nuestra serie el paciente de menor edad tenía 39 años y el de mayor edad 73; el mayor número de casos corresponde a la 6a. década, concordando con otros informes de la literatura nacional (40); en la literatura extranjera la mayoría están por arriba de la 7a. década.

PROCEDENCIA.

La mayoría nacidos en departamentos del interior y de Bogotá.

ANTECEDENTES.

En la serie se encontraron 3 pacientes con historia de cáncer en la familia; 4 tenían historia de coleditiasis comprobada años atrás; 15 tenían

TABLA No. 4
Paridad

No. Gest.	No.Ptes.	o/o
G0	2	7.6
G1	1	3.8
G2 a G5	4	15.3
G6 a G10	11	42.3
G11 a G15	5	19.0
G16 o más	1	3.8
sin dato	2	
TOTAL	26	

TABLA No. 5
Duración de los síntomas

Meses	No. Ptes	o/o
1 o menos	12	42.8
2	4	14.2
3	1	3.5
4	4	14.2
5	0	0.
6	3	10.7
7 a 12	1	3.5
12 a 24	2	7.1
Sin dato	1	3.5
TOTAL	28	

CARCINOMA PRIMARIO DE LA VESICULA BILIAR

antecedentes quirúrgicos, pero ninguno de intervenciones sobre el árbol biliar.

En cuanto a los antecedentes ginecobstétricos de las 26 pacientes de la serie, la mayoría fueron grandes multíparas, como se ve en la tabla No. 4; en 2 casos no hubo anotaciones al respecto en la historia.

SINTOMAS*

El tiempo de evolución, en meses, de la sintomatología por la cual consultaron los pacientes se muestra en la tabla No. 5.

En 6 de los pacientes el cuadro era similar a un episodio anterior o era la reactivación de una dolencia de varios años de evolución (en un caso hasta 7 años). En la mayoría de los pacientes fue la evolución aguda: el 57o/o con sintomatología de menos

de 2 meses; y el 95o/o de menos de 6 meses; en la literatura nacional se informa sintomatología de más o menos 1 año de evolución en la mayoría de los casos, con el 62.7o/o en los primeros 6 meses (3,40).

Los síntomas referidos por los pacientes se muestran en la tabla No. 6 colocados en orden de frecuencia; se comparan con los informes de la literatura.

El dolor fué referido fundamentalmente al hipocondrio derecho en la mayoría de los enfermos, en ocasiones propagados al epigastrio. Fué difícil analizar su relación con dispepsias, flatulencia e intolerancia a las grasas, pero en 4 pacientes estos últimos síntomas resaltaban en el motivo de consulta. Casi un quinto de los casos habían notado la aparición de masa en el hipocondrio derecho desde antes del ingreso.

TABLA No. 6

Sintomatología

Síntomas	No. Ptes.	o/o	o/o Lit. (26)	o/o Lit. (3)
Dolor	25	89.2	76	88.2
Náuseas y/o vómito	19	67.8	32	50
Ictericia	12	42.8	38	57
Pérdida de peso	7	25	39	34
Sensación de masa en HCD	5	17.8		
Prurito	4	14.2		
Fiebre	5	17.8		
Acolia-Coluria	5	17.8		

No hubo claridad en las historias en cuanto a la anorexia específicamente, síntoma frecuente en la literatura nacional.

Observando comparativamente los datos de las tablas 6 y 7, la falta de signos y síntomas específicos impiden la detección del Ca. V.B. en un estadio temprano y reseca. El cuadro inicial remeda entidades benignas; la mayoría de los hallazgos son inespecíficos.

SIGNOS.

Los hallazgos clínicos en el examen físico de ingreso se tabulan en la tabla No. 7, en orden de frecuencia. Es de anotar que la mayoría de los pacientes tenían combinación de varios signos.

En nuestra serie la masa palpable en hipocondrio derecho (HCD) fue el hallazgo más frecuente, en el 78.6o/o comparado con otros informes nacionales de solo 50o/o en uno (3) y 37o/o en otro (40).

TABLA No. 7

Signos

Hallazgo	No. Ptes	o/o	o/o Lit. (26)
Masa palpable en HCD	22	78.6	42
Dolor a la palpación	18	64.2	38
Hepatomegalia	12	42.8	41
Ictericia	10	35.7	
Obesidad	3	10.7	
Hernia umbilical	2	7.1	
Ascitis	1	3.6	

El dolor a la palpación, que ocupó el segundo lugar en frecuencia se localizó en hipocondrio derecho y epigastrio; en algunos casos se anotó defensa en dicha región. La ictericia se presentó en menor porcentaje de pacientes que el 57o/o de otros informes (3,40); la ascitis al igual que en otras series fue rara y una complicación tardía.

Cabe resaltar, como se hiciera ya en un informe (3) el hallazgo de hernia umbilical asociado a dolor tipo cólico, en relación a patología biliar;

hasta 6o/o de casos en que el paciente culpaba a la hernia de toda su sintomatología, tenían de base enfermedad biliar que la explicaba. En un caso de la serie de Arias y Yunis (3) se encontró Ca.V.B.

La literatura hace énfasis en hallazgos generalmente inespecíficos; a pesar de esto, algunos autores (3,34) proponen cierta combinación de síntomas y signos que llevan la sospecha de Ca.V.B. Mujer mayor con

historia de molestias biliares que se presenta con cambios en la frecuencia o severidad del dolor, masa en el cuadrante superior derecho del abdomen o hapatomegalia. Desafortunadamente cuando esto se encuentra, la enfermedad está avanzada.

LABORATORIO.

HEMATOLOGIA. Los datos hematológicos encontrados se resumen en las tablas Nos. 8, 9 y 10.

TABLA No. 8
Hemoglobina y Hematocrito

Concentr. Hb.	No. Ptes.	o/o	o/o Hto	No. Ptes.	o/o
7-9.9 mg o/o	3	11.2	20-30o/o	4	17.3
10-12.9 mg o/o	13	62.0	31-40o/o	16	69.5o/o
- de 13 mg o/o	5	23.7	- de 40o/o	3	12.9
Total Ptes.				23	

TABLA No. 9
Leucocitos, fórmula diferencial, V.S.G.

Leuc.< 9.900 x mm ³	62.5o/o //	Neutr.<80o/o - 62.4o/o //	VSG<20mm/h - 81o/o
Leuc.> 10.000 x mm ³	37.4o/o//	Neutr.> 80o/o - 27.4o/o//	VSG>20mm/h - 81o/o
No. Ptes. 24			

Como se vé, el 62o/o de los pacientes presentaban una anemia moderada; en la literatura se informa para Ca.V. B. anemia moderada, por debajo de 12 mg o/o. En el 55o/o de los casos y anemia severa, por debajo de 10 mg o/o en el 22o/o. El hematocrito se correlaciona con la hemoglobina en una anemia leve para el 69.5o/o de los casos estudiados.

Tabla No. 10
T y actividad de Protombina

o/o Activ.Prot.	No.Ptes.	o/o
190	2	10.5
50-99 o/o	13	68.3
Menos del 50o/o	4	21
TOTAL		19

En cuanto al leucograma, un 62.5o/o de los casos estaba dentro de cifras normales; el porcentaje de pacientes con neutrófilos dentro de límites normales es similar. La literatura (26) demuestra leucocitosis por arriba de 10.000 x mm³ en el 41o/o y reacción leucemoide en el 1 o/o.

El 81o/o presento elevación de la BSG y cerca del 89o/o alteración en el T y actividad de protombina.

QUIMICA SANGUINEA.-

La tabla No. 11 muestra los datos de Glicemia, Nitrógeno Ureico (BUN) y Creatinina.

TABLA No. 1

Glicemia (N: 60 - 100 mg o/o)			BUN (N: 8 - 20 mg o/o)			Creatinina (N: 1 - 2 mg o/o)		
Cifra	No. Ptes.	o/o	Cifra	No.Ptes	o/o	Cifra	No.Ptes	o/o
60 - 100	15	68	1 - 20	21	95.4	0.1 - 1.0	8	66.6
100 - 150	6	27	-de 20	1	4.5	1.1 - 2.0	3	25
- de 150	1	4.5				-de 2.1	1	8.3
Total Ptes.	22			22			12	

En un alto porcentaje de los pacientes a quienes se les investigó estos parámetros, se encontraron los resultados dentro de límites normales, en

especial las pruebas de función renal. En las tablas No. 12 y 13 se resumen las pruebas de funcionamiento hepático.

TABLA No. 12
Bilirrubinas (NO. 1-1.2 mgo/o)

Nivel	No. Ptes	o/o
0.1 - 1.1. mgo/o	12	52.1
1.2 - 5.0	4	17.4
5.1 - 15 "	5	21.7
- de 15 "	2	8.7
Total	23	

TABLA No. 13
Fosfatasa Alcalina (N4-12 uK.A.)

Nivel	No. Ptes.	o/o
1 - 12 u K.A.	2	14.2
12 - 100 " -	7	31.9
-de 100 "	5	35.7
Total	14	

Se aclara que todos los pacientes que tuvieron la bilirrubinemia elevada fué a expensas de la bilirrubina directa. En 52o/o de los casos la bilirrubinemia fue normal; la literatura informa elevación de la bilirrubina directa en el 42o/o de los enfermos; en los informes nacionales elevada en el 80 o/o (40).

La relación entre los niveles séricos de bilirrubina y físfatasa alcalina en los pacientes en que se efectuaron ambos estudios es como sigue:

Bilirrubinemia Normal - Fosfatasa Alcalina Normal: 1 paciente 7.1 o/o
 Bilirrubinemia Normal - Fosfatasa Alcalina Elevada: 6 pacientes 42.8o/o
 Bilirrubinemia Elevada - Fosfatasa Alcalina Elevada: 7 pacientes 50.0o/o

Total: 14 pacientes.

La literatura (26) informa un 63o/o de pacientes con bilirrubinemia normal y aumento de la fosfatasa alcalina. Esta asociación en pacientes con Ca.V.B. ha sido notada además por otros autores (17). En nuestra serie es del 42.8o/o.

Otros exámenes de química sanguínea practicados en menor número de pacientes fueron colesterolemia en 7 casos, hallándose elevada en un solo caso.

Amilasemia en 4 pacientes, todas dentro de lo normal.

EXAMENES RADIOLOGICOS.

La radiología falla también en dar un diagnóstico temprano. Los hallazgos en los pacientes a quienes se les practicó estudios de Rx se muestran en las tablas Nos. 14, 15, 16, 17.

TABLA No. 14
Rx. de Torax y Abdomen Simple

Estudio	Normal	Patología Biliar	Otros hallazgos	Ptes. Estud.
Rx Torax	68.1	-----	31.5	22
Abd. Simple	57.1	28.4	14.2	7

TABLA No. 15
Colecistografía

Hallazgo	No. Ptes	o/o
Vesicula Bil Excluida	13	92.8
Concentra. débil - Colelitiasis	1	7.1
Total	4	

TABLA No. 17
Vías digestivas Altas

Hallazgo	No. Ptes.	o/o
Normales.	7	58.3
Rechazo Extr.		
Dilatación	3	25
Otros	2	16.6
Total	12	

En el 92.8o/o de los casos a quienes se les practicó Colecistografía oral se encontró visícula biliar excluida; en las diversas series (26) este hallazgo es de 85o/o de los casos. En raras oportunidades se informa concentración y visualización del tumor (26, 29). En nuestra serie en un caso se demostró colelitiasis.

El papel de la colangiografía IV y de

TABLA No. 16
Biligráfica

Hallazgo	No. Ptes	o/o
Conductos estrahepat. normales	4	40
Conduc. Extra hep. Dilat.y/o Calc.	3	30
No visualización	3	30
Total	10	

la transparietohepática no ha tenido relieve en la literatura; por lo general muestran obstrucción por malignidad inespecífica.

En casi el 60o/o de los casos a quienes se les practicó el estudio de Vías Digestivas altas fue informado como normal y en el 25o/o rechazo extrínseco y dilatación. En la literatura (26, 40) la anomalía más común es la comprensión extrínseca e invasión del bulbo y primera porción del duodeno, superior y lateralmente por el tumor de la vesícula biliar; es menos frecuente el compromiso del antro y del píloro (19, 26) por enfermedad muy avanzada.

Un estudio al que se le da el más alto grado de exactitud en el diagnóstico de Ca.V.B. entre los procedimientos radiológicos y que en nuestra serie nunca se practicó, es la arteriografía

selectiva y la altamente selectiva. (26,40,2). Los principales patrones son alargamiento de la arteria cística, vasos anormales en la pared de la vesícula biliar con irregularidades lumenales, lagos vasculares y neovascularización. Rara vez engrosamiento de la pared de la vesícula biliar y desplazamiento de los vasos hepáticos y portales adyacentes. Todos estos hallazgos en casos tardíos.

Otros estudios aún no muy difundidos son la Duodenografía hipotónica (40) la pancreatocolangiografía retrógrada (26) y la detención de

TABLA No. 18

Diagnóstico Clínico		
Diagnóstico	No.Ptes.	o/o
Colelitiasis y/o Colecistocolocolit.	12	42.8
Ca Vías Biliares y/o Ca Periampular	6	21.4
Hidrocolecisto	4	14.2
CA. DE VISICULA BILIAR	4	14.2
Hepatoma	1	3.5
Ictericia obstructiva	1	3.5
Total	28	

DIAGNOSTICO.

En las tablas Nos. 18 y 19 se tabulan los diagnósticos clínicos que se hicieron y se correlacionan con los diagnósticos postoperatorios.

El diagnóstico de Ca.V.B. se logró preoperatoriamente en el 14.2o/o de los casos; en estudios de la literatura

metástasis en ganglios paraaórticos utilizando la linfangiografía. El papel de la Ultrasonografía y del CAT esta aún por definir.

OTROS EXAMENES.

En nuestra serie se practicó Laparoscopia en 3 casos lográndose establecer en todos el diagnóstico de Ca.V.B. Un caso se intervino, considerándose inoperable durante la laparotomía. En 7 casos se practicó Gammagrafía hepática, encontrándose imágenes sugestivas de matastasis en 3.

TABLA No. 19

Diagnóstico Postoperatorio		
Diagnóstico	No.Ptes.	o/o
CA. DE VISICULA BILIAR	23	88.7
Colelitiasis y/o Colecistitis	3	11.5
Total ptes. operados	26	

nacional, en uno nunca se llegó al diagnóstico preoperatoriamente (3) y en otro se logró en 3 de 20 casos.

Para la literatura en general (26), el resultado final de la gran variabilidad en la presentación clínica, combinado con la inespecificidad en signos físicos, de laboratorio y de Rx, da una rata media de diagnóstico preoperatorio correcto de 8.6o/o. Este aparente menor porcentaje de positividad se debe al estudio de casos en estadios más tempranos que permiten en ocasiones intervenciones

radicales y que en nuestra serie nunca se presentó.

En la tabla No. 18 se ve que clínicamente priman los diagnósticos de patología benigna del árbol biliar.

TIPO DE INTERVENCIONES PRACTICADAS.

En la tabla No. 20 se muestra el tipo de intervención efectuada. En ningún caso se practicó cirugía radical como es usual, aunque en casos muy limitados en otras series nacionales (3,40)

TABLA No. 20
Tipo de Cirugía

Cirugía	No. Ptes	o/o
Laparotomía-Biopsia	12	42.8
Colecistectomía Y/o E.V.B.	11	39.2
Colecistectomía – Derivación	2	7.1
Sin intervenir	3	10.7
Total	28	

PATOLOGIA

Los hallazgos de Patología Macroscópica y Microscópica a continuación.

TABLA No. 21

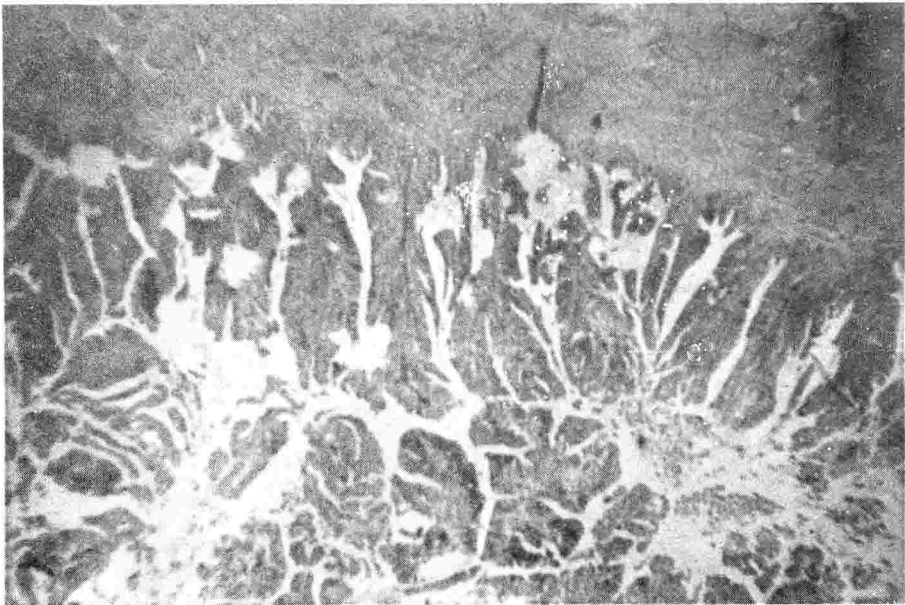
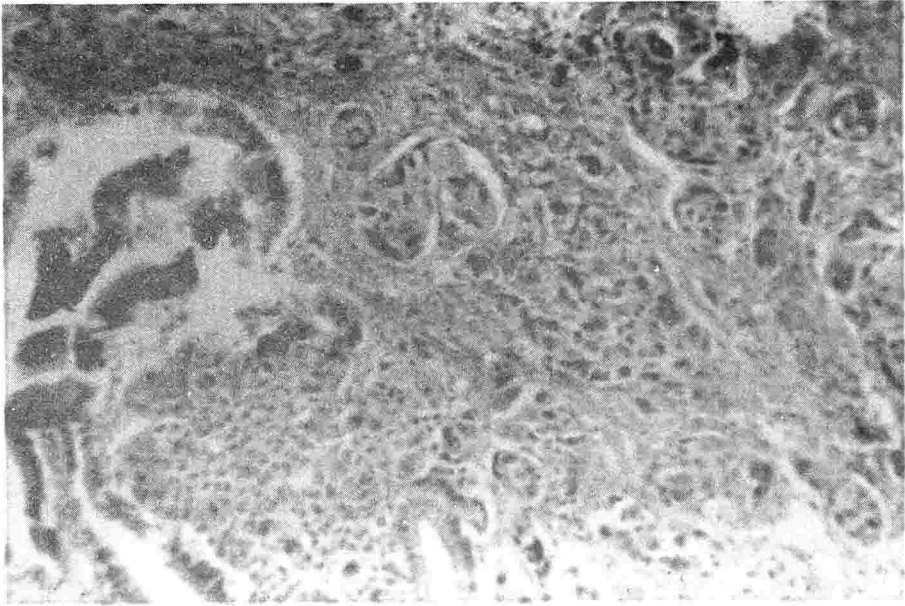
Apariencia Macroscópica V.B.		
Vesícula Biliar	No. Ptes	o/o
Pared engrosada	7	53.8
Pred fibrosa y/o aumento de la consistencia.	2	15.3
Tumor aparente	1	7.6
Áreas sésiles o polipoides	1	7.6
Otros	2	15.3
Total	13	

TABLA No. 22

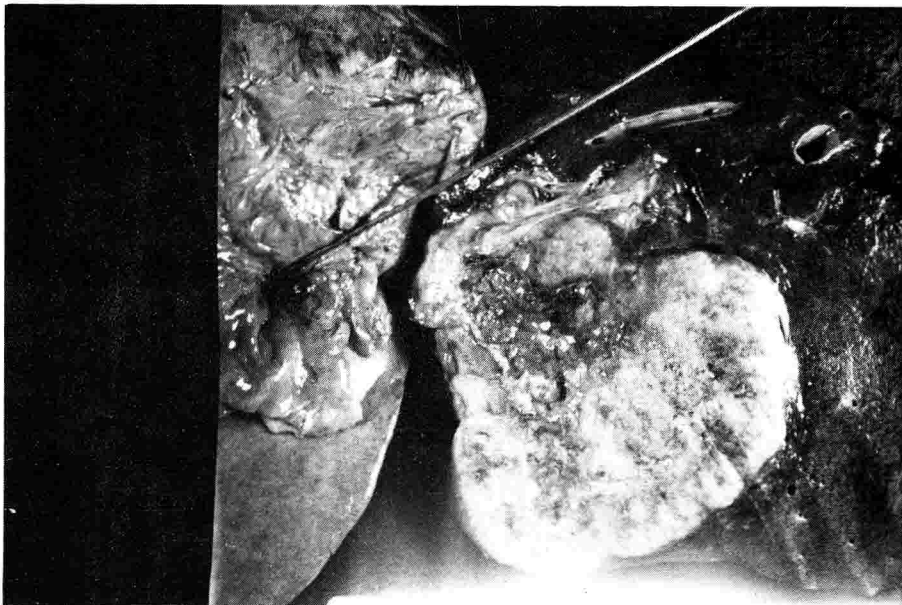
Histopatología			
Tipo	No.Ptes.	o/o	o/o(21)
Adenocarcinoma	19	67.8	82.3
Ca. Indiferenciado	2	7.1	6.9
Ca. Escamocelular	3	10.7	3.3
Adenoacantoma	1	3.5	1.4
Sin patología	3	10.7	-
Ca. in situ	0	0	0.0
Total	28		



Carcinoma primario de la Vesícula Biliar. Apariencia macroscópica.



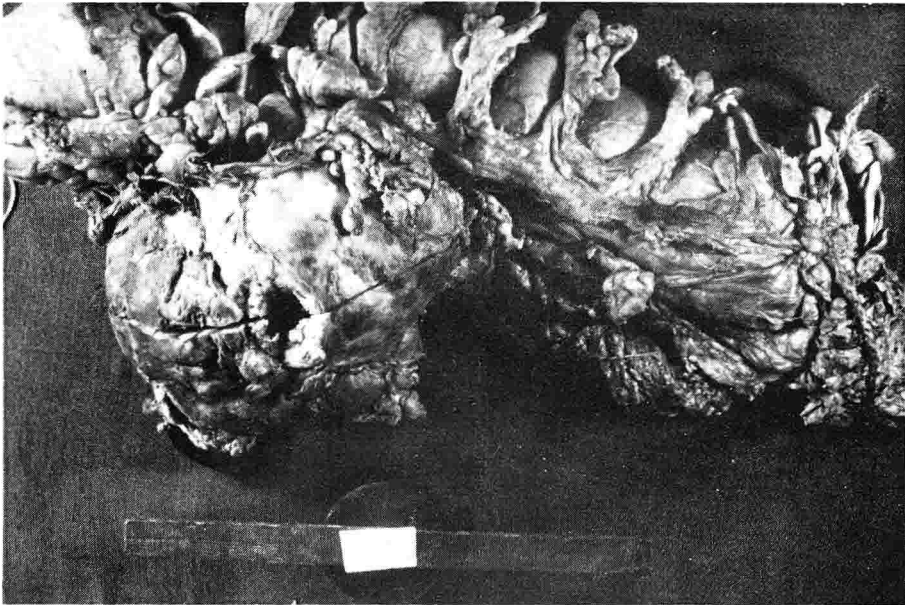
Adenocarcinoma de Vesícula Biliar. x40



Carcinoma primario de la Vesícula Biliar. Infiltración hepática.



Carcinoma primario de la Vesícula Biliar. Asociación con Colelitiásis.



Carcinoma primario de la Vesícula Biliar. Invasión a Colon.

ASOCIACION CON CELELITIASIS.

En los 13 casos en que se practicó colecistectomía se encontraron cálculos en la vesícula biliar; en un paciente que falleció y a la autopsia se encontró Ca.V.B., no se evidenciaron cálculos en la vesícula. En los 13 casos en que se practicó solamente laparotomía y biopsia No se pudo estudiar la presencia de colelitiasis. Esto nos da una asociación del 92.8o/o entre

colelitiasis y Ca.V.B., para los casos en que se pudo correlacionar.

EXTENSION DE LA ENFERMEDAD Y DISEMINACION

El compromiso de los órganos vecinos por el Ca.V.B. se muestra en la tabla No. 23; es de anotar que en varios pacientes hubo más de un órgano comprometido.

TABLA No. 23
Invasión de órganos por el Ca.V.B.

Organo	No.Ptes.	o/o
Hígado	12	42.8
Epiplón - Peritoneo	7	25
Ganglios regionales	6	21.4
Pedículo Hepático-Vías biliares	10	35.7
Vías digestivas altas	4	14.2
Colon	3	10.7
Páncreas	1	3.5
Sin dato	4	14.2
Total	28	

El mayor compromiso del hígado en nuestra serie concuerda con otros informes de la literatura nacional (3,40); el Ca.V.B. tiene tendencia a la invasión local antes de hacerse evidente metástasis a distancia (3,11).

Las principales vías de diseminación son linfáticas, vascular, neural, intraperitoneal e intraductal (1).

SOBREVIDA

Por dificultades en el control de nuestros pacientes, en 23 de los 28 casos de la presente revisión no se pudo hacer una estadística de la sobrevida. En la mayoría de los pacientes el último control se efectuó entre los 15 y los 30 días del postoperatorio; sólo muy contados casos tuvieron un control más distante, el máximo 5 meses antes de perderse del control.

De los 5 pacientes restantes, a 2 se les practicó colecistectomía: uno murió a los 4 días de postoperatorio y el otro a los 40 días.

A 2 se les practicó laparotomía y biopsia: uno murió a los 24 días de postoperatorio y el otro a los 3 meses y 20 días.

El último caso murió durante la hospitalización sin intervenir, con diagnóstico de hepatoma; se le practicó autopsia.

En otros trabajos nacionales se pudo obtener datos de control en más o menos el 50o/o de los pacientes (40) En los informes de la literatura la sobrevida general a 5 años (26) para pacientes con Ca.V.B. fue de 4.1o/o y a 1 año de 11.8o/o

COMENTARIOS

El carcinoma primario de la vesícula biliar es poco usual pero no raro; es la neoplasia más común del árbol y la quinta en frecuencia de las del tubo digestivo.

Para los EE.UU. se da una incidencia de 2.5 x 100.000 habitantes; no hay datos para hacer este mismo cálculo en Colombia. La incidencia entre nosotros de 1.54o/o de Ca.V.B. en casos intervenidos por patología del árbol biliar y de 0.94o/o sobre casos de autopsia, concuerda con la literatura.

La relación de mujeres a hombres, tan elevada y discordante con respecto a otros informes sobre Ca.V.B. y sobre patología del árbol biliar en especial (10), puede deberse a que nuestro hospital atiende primordialmente mujeres en el área C. Externa y Cirugía programada, pues hay mayoría de hombres cubiertos por la Seguridad Social y que son atendidos en otros centros. De todos modos se aproxima a estadísticas recientes europeas (4A).

La edad de mayor incidencia es inferior en un decenio a los informes extranjeros y debida al aumento de la longevidad en los países avanzados, como ya se dijo.

En cuanto al diagnóstico, se destaca la inespecificidad de los síntomas y signos clínicos y concordando con los diferentes informes prima la sospecha de patología benigna; cuando ya hay signos de masa palpable o ictericia se trata de casos avanzados.

Observando los exámenes paraclínicos se destaca la presencia de una anemia en la mayoría de los pacientes; en lo referente a la química sanguínea cabe resaltar la asociación de bilirrubinemia normal con fosfatasa alcalina elevada, asociación puesta de relieve en la literatura en algo más de la mitad de los casos.

En lo que respecta a los estudios radiológico se hace énfasis en la utilidad de la angiografía selectiva; la mayoría de los hallazgos de la radiología standart son inespecíficos.

Se llama la atención sobre la laparoscopia, cuya utilidad para el cirujano se pone de relieve en informes recientes de la literatura (15) y que fué positiva en el diagnóstico en los casos en que se utilizó; poco hay al respecto de ella en la literatura nacional e internacional en el estudio del Ca. V.B.

En nuestra serie hay una rata de diagnóstico preoperatorio de 14.2o/o un poco más alta que la mencionada en la literatura, pero en muchos informes se trataron pacientes en estadios iniciales y potencialmente curables de la enfermedad y donde son muy escasas las molestias y los hallazgos clínicos y de laboratorio. Basados en la inespecificidad del cuadro clínico y paraclínico y el bajo porcentaje de diagnóstico preoperatorio, en la literatura (26) se le empieza a dar mayor significado clínico a la observación de que el Ca.V.B. usualmente se presenta como uno de cinco Síndromes Clínicos:

A. Colecistitis Aguda. Se informa en el 16o/o de los pacientes en 10 series. En la nuestra, aproximadamente el 14.2o/o de los casos eran compatibles con el diagnóstico de colecistitis aguda: dolor en hipocondrio derecho de corta duración asociado a nauseas, vómito, fiebre y defensa lo-

calizada. En el 1o/o de los pacientes operados por colecistitis (36) se encuentra Ca.V.B., causada presumiblemente por obstrucción tumoral o por cálculo; sería de mejor pronóstico por ser de presentación más rápida.

B. Colesistitis Crónica.- En el 43o/o de los pacientes de 17 series y en la nuestra se asimila el 42o/o los que tenían compatible con este diagnóstico; la mayoría tienen cálculos (3/0). Entre el 20o/o - 60o/o de los casos (8) tenían cambios recientes en la sintomatología, principalmente en relación a la intensidad y frecuencia del dolor y a la aparición de nuevos síntomas como ictericia, anorexia y pérdida de peso.

C. Tumores Malignos de Arbol Biliar. En el 34o/o de los casos informados y en nuestra serie el 21.4o/o sugería neoplasia del árbol biliar por síntomas como ictericia, pérdida de peso, debilidad generalizada, anorexia y dolor persistente en el cuadrante superior derecho del abdomen; en un tercio aproximadamente de los casos se diagnosticó como carcinoma, en general de la cabeza de páncreas. Estos casos por lo común son estadios avanzados de la enfermedad. En la literatura inglesa el 85o/o de los casos con ictericia eran irreseccables; en nuestra serie lo eran todos como se dijo. Es muy raro que el Ca.V.B. sea reseccable cuando se encuentra masa abdominal palpable o ascitis. De nuestros pacientes, el 76.8o/o tenían masa palpable en el hipocondrio derecho.

D. Tumores Malignos Diferentes a los del Arbol Biliar.- Se informa en el 29o/o (26) síntomas de malignidad inespecífica como anorexia aislada, pérdida de peso, o sintomatología específica de un órgano dependiendo de su invasión por el Ca.V.B. como al hígado, estómago, duodeno, colon o riñón.

E. Manifestaciones Benignas Diferentes a las del Arbol Biliar. Se presentan en pequeño porcentaje. La invasión del tracto gastrointestinal superior da obstrucción o sangrando remediando el ulcus péptico (14,35); puede haber hemorragia también por hemobilia, invasión directa del estómago, duodeno, colon y alteraciones de la coagulación por falla hepática como manifestación terminal.

En la etiología del Ca.V.B. se han propuesto varios factores; las enfermedades de la vesícula biliar, especialmente la colelitiasis, es la más frecuente invocada. Otros factores menos importantes propuestos son carcinógenos, transformación maligna de neoplasias benignas de la vesícula y enfermedad inflamatoria del intestino.

Colelitiasis.

En un alto porcentaje de pacientes con Ca.V.B. se pueden demostrar cálculos de la vesícula; en nuestra serie casi el 100o/o en los que se estudio este factor. Sin embargo, hay un bajo porcentaje - 1o/o - 3o/o de pacientes con Ca.V.B. en los casos de-

mostrados de colelitiasis en autopsias y un cuarto de los casos de Ca.V.B. se desarrollan sin colelitiasis. Estudios en Uganda (18) donde es rara la colelitiasis, mantiene su predominancia por el sexo femenino, sospechándose otras posibilidades tal vez hormonales. Sobre su papel en la génesis de la enfermedad se propone el factor de la irritación crónica de los cálculos. Varios modelos animales colocando cuerpos extraños en la vesícula, aún cálculos de pacientes con Ca.V.B. han dado resultados disímiles en la producción de Ca, indicando solo diferencias de respuestas entre las especies. Se ha podido inducir Ca.V.B. en animales colocando en su vesícula perlas con Radium; sin embargo, la hipótesis de Lazarus-Barlow de que los cálculos de pacientes con Ca.V.B. fueran radioactivos, mencionada en una revisión anterior (3), no pudo ser confirmada por Fortner (13).

Se nota también una más alta incidencia de Ca.V.B. en pacientes que han sido sometidos a operaciones previas sobre el árbol biliar, usualmente colecistostomía; en nuestra serie ninguno presentaba tales antecedentes.

Colecistitis Crónica. Casi la mitad de los pacientes en largas series de la literatura tenían antecedentes de colecistitis crónica; la incidencia aumenta al aumentar la severidad de la colecistitis, hasta llegar al último grado, la vesícula calcificada (27).

Carcinógenos. Hay varios estudios en animales que muestran solo diferencia de respuestas entre las especies; se ha estudiado el carcinógeno Methylcolatreno, pero aunque en algunas especies pudo inducir Ca. en la vesícula, no se ha demostrado su presencia en la bilis de pacientes con Ca. V.B. De estudios con otros agentes surge una probable etiología multifactorial. Solo hay un informe de aumento de la incidencia de Ca.V.B. en trabajadores de caucho, pero se sabe que ellos están expuestos a gran variedad de sustancias químicas.

.Neoplasias benignas de la Vesícula. Es difícil unificar la nomenclatura (30,31) en términos como papiloma, pólipo, hiperplasia adenomatosa, así como su riesgo de malignización. se debe poner más atención a la aparición de Ca. in situ en un adenoma, aunque es difícil distinguir este del adenocarcinoma en sí. Se aconseja seguimiento clínico de los pacientes con estos hallazgos.

Colitis Ulcerativa. La asociación entre enfermedades del tracto biliar y la colitis ulcerativa crónica, siendo la más rara el Ca; en nuestra serie no se encontró esta asociación.

En el aspecto patológico, la apariencia macroscópica encontrada en nuestra serie concuerda con la descripción de engrosamiento de la pared de la vesícula biliar, más común en el fundus y a menudo con infiltración de las estructuras vecinas;

menos frecuentes se presenta como proyecciones polipoides o papilares dentro de la luz de la vesícula y el cístico; se describen origen multifocal y calcificaciones. No se pudo en esta serie determinar el sitio del origen del Ca. en la vesícula como lo está en otros informes (3,32,40).

En cuanto a la apariencia microscópica, se informa (26) los tipos adenocarcinoma, Ca. indiferenciado, Ca. escamocelular, adenoacantoma y Ca. in situ con los porcentajes mostrados en la tabla No. 22.

El tipo adenocarcinoma se subdivide a su vez en variedades glandular, medular, escurroso, papilar y coloide.

De los 19 casos de adenocarcinoma encontrados en nuestra serie se pudieron subclasificar en variedad papilar 2, mucoprodutor 5, y esclerosante 1; en ningún caso se informó Ca. in situ.

Refiriéndose a Ca.V.B. y colelitiasis juntos, esta frecuente asociación no se discute pero sí hay controversias en cuanto a la relación entre las dos. En nuestra serie fue del 92o/o de los casos en que se pudo establecer. En otros informes (4,26) los cálculos estaban presentes en el 73o/o de los pacientes con Ca.V.B. Se ha documentado una mayor incidencia de cálculos en pacientes con Ca.V.B. que en la población general en todas las edades y un frecuencia similar de

cálculos en hombres y mujeres con Ca.V.B. a pesar de la mayor frecuencia de cálculos en las mujeres.

De todos modos, un 25o/o de los Ca. V.B. se desarrollan sin colelitiasis. Estudios de autopsias revelan que la incidencia del Ca.V.B. en todos los pacientes con colelitiasis es solamente 1-2o/o independiente de la edad. Aunque no se ve una relación clara de causa a efecto, la asociación es lo suficientemente frecuente para sugerir antecedentes comunes.

La diseminación del Ca.V.B. ocurre por vía linfática, vascular, neural, intraperitoneal e intraductal. Como en la mayoría de los informes el órgano más comprometido fué el hígado, en el 42.8o/o de los casos.

El drenaje linfático se efectúa por plejos intramurales que drenan a linfáticos del cístico y del colédoco; de allí van a nódulos pancreatoduodenales superiores y posteriores y de allí a la cadena paraaórtica. Los nodos en general adquieren tamaño suficiente para producir obstrucción. Este tipo de diseminación se describe en el 45o/o de los casos (26).

El drenaje venoso de la vesícula biliar termina en el lóbulo cuadrado del hígado por venas concurrentes cortas en el lado hepático - venas colecísticas - y por canales mas grandes acompañando los conductos extrahepáticos dentro del hígado. De aquí se de-

duce que las metástasis vasculares del Ca.V.B. inicialmente comprometen al hígado adyacente y no es el compromiso difuso característico de otros tumores malignos del tracto gastrointestinal. La invasión al hígado se informa (26) en el 69o/o de los casos; pero de mayor importancia para la resección quirúrgica es el hecho de que en el 85o/o de los casos el compromiso es local y sólo en el 5o/o se informa invasión general del hígado.

La diseminación intraperitoneal lleva a una invasión local del hígado, estómago, duodeno, ángulo hepático de colon, pared abdominal, omento; en casos muy avanzados se ven diseminaciones intraabdominales extensas.

La diseminación intraductal es característica del subtipo papilar; en un 19o/o. En general es una invasión menos agresiva con sintomatología más temprana.

La difusión neuronal, aún cuando se observa en una cuarta parte aproximadamente de las lesiones tratadas quirúrgicamente, su significación práctica es difícil de estimar; al researse, dichas extensiones deben incluirse en los vasos linfáticos regionales (1).

Debido al estado de la enfermedad al momento de la intervención hubo un 42.8o/o de casos a quienes solo se les

practicó laparotomía y biopsia. En las diferentes series no hay informes de pacientes tratados medicamente que hayan sobrevivido 5 años, notándose lo evidente del tratamiento quirúrgico que lo logra en algún porcentaje. La éscasa sobrevida que se describe en la literatura se debe a diagnóstico tardío lo que conlleva a una intervención en estadio avanzado. Otro factor común a la mayoría de los informes es de muy pocos casos de procedimiento más agresivos que la simple colecistectomía para tratar el Ca.V.B. Teniendo en cuenta lo dicho del frecuente compromiso del hígado y que en el 85o/o es un compromiso local de dicho órgano, menos del 1o/o de los pacientes se tratan conociendo el comportamiento biológico de este tipo de cáncer: la mayoría de pacientes con Ca.V.B. mueren de falla hepática secundaria a obstrucción por recurrencia local de la enfermedad y Nó de metastasis a distancia, poniendo de relieve lo inadecuado de la simple colacistectomía para el control local de la enfermedad.

Hay concenso en el mal pronóstico en todos los trabajos sobre Ca.V.B. Los pocos casos exitosos son el resultado de circunstancias fortuítas más que de resecciones planeadas. En la mayoría de las resecciones exitosas no se reconoció el Ca.V.B. en la cirugía y se practicó colecistectomía pensando en una entidad benigna. De las diferentes series (26) se describen las siguientes intervenciones:

Colecistectomía.....	33.8o/o
Colecistectomía — resección local en cuña del hígado.....	2.9o/o
Colecistectomía — resección local de nódulo linfáticos.....	0.2o/o
Colecistectomía — resección hepática local — disección de nódulos Linfáticos.....	0.6o/o
Colecistectomía — resección gastrointestinal.....	0.7o/o
Colecistectomía — resección hepática amplia.....	0.1o/o
Derivación G.I. o biliar paliativa	13.4o/o
Biopsia sola.....	34.4o/o
Procedimiento paliativo inespecífico o biopsia.....	9.5o/o
Procedimiento no especificado	3.9o/o

Se considera (39) que el 72o/o de las colecistectomías son paliativas y el resto potencialmente curativa.

En cuanto a otros tipos de terapéutica descritos (26,38) para las lesiones irresecables, la quimioterapia al igual la radioterapia no han alterado el pésimo pronóstico; se ha intentado quimioterapia con 5FU y 5F2DU, en ocasiones con administración intraarterial. No hay informes de pacientes tratados médicamente que hayan sobrevivido 5 años, lo que sí se ha logrado con la cirugía, deduciéndose por ende el beneficio del tratamiento quirúrgico.

Teniendo en cuenta la extensión de la enfermedad al hígado adyacente y

a los ganglios linfáticos regionales, varios autores (1, 11, 12, 16, 23) han propuesto la colecistectomía Radical, con resección en cuña del hígado adyacente y linfadenectomía del ligamento hepatoduodenal, con baja mortalidad operatoria; aún hay discrepancias sobre la mejoría de la supervivencia a 5 años con este método.

Como recomendación práctica se debe hacer estudio anatomopatológico de todas las vesículas extraídas por patología benigna; en caso de que el patólogo encuentre Ca.V.B. , tratar de clasificarlo en los grupos de Nevin y con base en estos datos y el estado clínico general del paciente valorar el probable comportamiento del tumor con mirar a una reintervención para cirugía más radical.

Por dificultades en el seguimiento de los pacientes fué difícil hacer una estadística de la sobrevida, pero en los pocos casos controlados se vió que en estadios avanzados esta se reduce a pocos meses postoperatorios; no hubo el caso de cirugía radical, para comentar su supervivencia.

Los informes más optimistas indican una sobrevida del 15o/o a 5 años, dándose la curación solamente en algunos casos de enfermedad muy incipiente encontrada como hallazgo del patólogo en una vesícula extirpada por patología benigna.

La supervivencia a 5 años especificada según el tratamiento (26) fué:

14o/o en informes de hallazgo ocasional del tumor en la pieza de colecistectomía.:

2.9o/o de quienes se identificó el tumor y se creyó resecao:

0.4o/o de pacientes con tratamiento paliativo por lesión irresecable:

Ningún caso a los que se les practicó biopsia sola.

La sobrevida media de pacientes no sometidos a resección varía de 2 a 6 meses.

Nevin (21) correlacionó la profundidad de la invasión tumoral en la pared de la vesícula biliar y el grado histológico, con la sobrevida; concluye que el 79o/o de los pacientes que sobreviven a la operación por Ca.V. B. que invadía la mucosa y la muscularis mucosa fueron curados por la colecistectomía y que pacientes con compromiso del hígado o metástasis a distancia murieron en 2 años, independiente de la terapia. El 63o/o de los tumores bien diferenciados sobreviven 5 años y sólo el 1o/o de los pobremente diferenciados. Propone una clasificación combinando el estado y el grado y demuestra que tiene una buena correlación con la sobrevida de los pacientes. En informes recientes (5) se describe curación en todos los pacientes con Ca.V.B. localizada a la mucosa.

En cuanto a la profilaxis, varios autores, entre ellos nacionales (3,26) proponen la colecistectomía en todos aquellos pacientes en que se com-

pruebe colelitiasis, sea o no sintomática. Esta debe seguirse practicando, como se acepta, para prevenir las complicaciones de la litiasis, la ma-

yoría no neoplásica y no por el temor de génesis de malignidad solamente, que solo se presenta en el 1-2o/o de los pacientes con cálculos.

RESUMEN

Se presenta una revisión de 28 casos de Carcinoma Primario de la Vesícula Biliar estudiados durante 11 años en el Hospital San Juan de Dios. La incidencia de dicha entidad en relación al número de colecistectomías efectuadas en el mismo lapso es de 1.54o/o; 13:1 son mujeres en la 6a. década de la vida, grandes múltiparas y con un cuadro de menos de 2 meses de evolución en el 57o/o de los casos. Los principales síntomas fueron dolor en el hipocondrio derecho, náuseas, vómito e ictericia; los principales signos hallados en la serie fueron masa palpable en el hipocondrio derecho con defensa localizada y hepatomegalia. El 55o/o tenían una anemia moderada y el 81o/o aumento de la VSG; el 90o/o alteración del tiempo de protrombina. El 52o/o tenían las bilirrubinas dentro de límites normales u un 42.8o/o de estos últimos tenían la fosfatasa alcalina elevada, dato sobre el que se llama la atención. Desde el pun-

to de vista radiológico de esta entidad se destaca la importancia de la angiografía selectiva como único estudio diagnóstico. Otro examen positivo muy poco usado es la laparoscopia.

Se logró un diagnóstico preoperatorio del 14.2o/o y un diagnóstico postoperatorio del 88.5o/o. De los 25 pacientes intervenidos a un 42.8o/o se le practicó laparotomía y biopsia y a un 39.2o/o colecistectomía y/o EVB. Patológicamente primó el Adenocarcinoma en un 82.3o/o y en el 92.8o/o de los casos se presentaba asociación con colelitiasis. El órgano mas invadido por el tumor fue el hígado con un 42.8o/o seguido por el epiplón con 25o/o y ganglios regionales con 21.4o/o. Fue difícil estudiar la supervivencia, pero se llama la atención sobre la gravedad de la entidad en los estadios avanzados.

SUMMARY

We present the revision of 28 cases of primary carcinoma of the gallbladder studied during the period of eleven years at San Juan de Dios Hospital in Bogotá — National University of Colombia. The incidence of that entity in relation with the

number of cholecistectomies performed in the same period is 1.54% 13:1 were women in the sixth decade of life with multiple pregnancies and less than two months of evolution in 57% of the cases. The main symptoms were pain in the

right hypochondrium, nausea, vomiting and jaundice; the main signs found in this series were palpable mass on the right hypochondrium with localized defense and hepatomegaly, 55% had moderate anaemia and an 81% increase in the E.S.R.; and 90% alteration of the Prothrombin time. 52% had the bilirubin within normal limits and 42.8% had the alkaline phosphatase increased. On the radiological point of view, it is important to emphasize the selective angiography as the only radiological test of value, another useful tool is the laparoscopy but it is not often used.

A preoperative diagnosis was reached in 14.2% and 85% in the post-operatives. Of the 25 patients who underwent surgery 42.8% had laparotomy and biopsy and 39.2% cholecistectomy and/or exploration of the biliary ducts.

The pathology mainly showed adenocarcinoma in 82.3% associated with cholelithiasis in 92.8%. The liver was invaded in 42.8% followed by the epiploon 25% and regional ganglia in 21.4%. It was difficult to study the survival, but we call your attention to the severity of this illness in the advanced cases.

REFERENCIAS

1. Adson, M.A.: **Carcinoma of the Gallbladder.** Surg., Clin. North Am. 53:1203, 1973.
2. Abrams, R.M., Meng, C., Firooznia, H., and others. **Angiographic Demonstration of Carcinoma of the Gallbladder.** Radiology 94:277, 1970.
3. Arias E.J., Yunis E.: **Cáncer Primitivo de la Vesícula Biliar.** Temas escogidos de Gastroenterología. Vol. XII: 115, 1963.
4. Arminski, T.C.: **Primary Carcinoma of the Gallbladder; A collective review with the addition of twenty five cases from the Grace Hospital, Detroit, Michigan.** Cancer, 2:379, 1949.
- 4.A. Arnaud, J., Graf, P., Gramfort, J., Adloff, M.: **Primary Carcinoma of the Gallbladder.** Review of 25 cases. Am. J. Surg. 138:403, 1979.
5. Bivins, B.A., Mecker, W.R., and Griffin W.O.: **Importance of Histologic Classification of Carcinoma of the Gallbladder.** Am. Surg. 41:121, 1975.
6. Burdette, W.J.: **Carcinoma of the Gallbladder.** Am. Surg., 145:832, 1957.
7. Castro, A., Ordoñez, N., et. Al.: **Carcinoma de la Vesícula Biliar,** Universitas Médica. XII:319-330, 1971.
8. Chandler, J.J., Fletcher, W.S.A.: **Clinical Study of Primary Carcinoma of the Gallbladder;** Surg. Gynecol. Obstet. 117:297, 1963.
9. Christensen, A.H., Ishak, K.G.: **Benign Tumors and Pseudotumors of the Gallbladder;** Report of 180 cases, Arch. Pathl., 90:423, 1970.
10. Escobar Triana, J., et. al.: **Colelithiasis.** Temas escogidos de Gastroenterología. Vol. X, 147:151, 1966.
11. Fahim, R.B., Ferris, D.O., McDonald, J.R.: **Carcinoma of the Gallbladder;** An appraisal of its surgical treatment. Arch. Surg., 86:334, 1963.
12. Fahim, R.B., McDonald, J.R., Richards, J.C., Ferris D.O.: **Carcinoma of the Gallbladder;** A study of its modes of spread. Am. Surg., 156:114, 1962.
13. Fortner, J.G., Norris, W.: **Determination of the Radioactivity of Gallstones Obtained from Cases of Gallbladder Cancer.** Cáncer, 8:687, 1955.

14. Friedman, I.H., Meller, G., Ginzburg, L.: **Pyloroduodenal Obstruction due to Carcinoma of the Gallbladder.** *Am. J. Gastroenterol*, 52:224, 1969.
15. Friedman, I., Wolff, W.: **Laparoscopy: A Valuable Adjunct to the Abdominal Surgeon's Armamentarium.** *Am. J. Surg.* 135: 160, 1978.
16. Glenn, F., Hays, D.M.: **The Scope of Radical Surgery in the Treatment of Malignant Tumors of the Extrahepatic Biliary Tract.** *Surg. Gynecol. Obstet.* 99:529, 1954.
17. Hendricky, J., Beckers, J., Franssen, G., and Tanghe, W.: **Primary Carcinoma of the Gallbladder.** *Tijdschr. Gastroenterol.* 13:11, 1970.
18. Humtts, M.S.R., and Anthony, P.P.: **Tumors of the Liver, Biliary System and Pancreas.** *Recent Results Cancer Res.* 41:76, 1973.
19. Khilnani, M.T., Wolf, B.S. and Finkel, M.: **Roentgen Fractures of Carcinoma of the Gallbladder on Barium-meal Examination.** *Radiology*, 79:264, 1962.
20. McLaughlin, C.W.: **Carcinoma of the Gallbladder, an added hazard in untreated calculous cholecystitis in older patients.** *Surg.* 56:757, 1964.
21. Nevin, J.E., Moran, T.J., Kay, S. and King, R.: **Carcinoma of the Gallbladder.** *Cancer*, 37:141, 1976.
22. Ohlsson, E.G. and Aronsen, K.F.: **Carcinoma of the Gallbladder, A Study of 181 cases.** *Acta. Chir. Scand.*, 140:475, 1974.
23. Pack, G.T., Miller, T.R., and Brasfield, R.D.: **Total Right Hepatic Lobectomy for Cancer of the Gallbladder; Report of three cases.** *Am. Surg.*, 142:6, 1955.
24. Peskin, G.W.: **The Treatment of Silent Gallbladder,** *Surg. Clin. North Am.*, 53:1063, 1973.
25. Piehler, J.A. and Chichlow, R.W.: **Primary Carcinoma of the Gallbladder.** *Arch. Surg.* 122:26, 1977.
26. Piehler, J.M., and Robert W. Crichlow,: **Primary Carcinoma of Gallbladder.** *Surg.* 147:929, 1978.
27. Polk, H.C.: **Carcinoma and the Calcified Gallbladder.** *Castroenterol.* 50:582, 1966.
28. Reyes, T., Trujillo L., Isaza, G.: **Carcinoma Primario de Vesícula Biliar.** *Temas escogidos de Gastroenterología.* Vol. XXI:85, 1980.
29. Robertson, W.A. and Carlisle, E.B.: **Primary Carcinoma of the Gallbladder; Review of the fifty-two cases.** *Am. J. Surg.*, 113:738, 1967.
30. Sawyer, K.C.: **The Unrecognized Significance of Papilomas, Polyps and Adenoma of the Gallbladder.** *Am. J. Surg.* 120:570, 1970.
31. Shapiro, R.: **Fixed Defects of the Gallbladder Wall and Adenomyomatosis.** *Surg. Gynecol. Onstet.*, 136:745, 1973.
32. Sierra, J.L., Ordoñez, N., Castro A.: **Carcinoma Primario de la Vesícula Biliar.** *Tríb. Médica* No. 22, pág. A3-A8, 1972.
33. Stone, C.S. and Yekel, R.L.: **Papillary Carcinoma of the Gallbladder;** *Bull, Mason Clin.* 17:51, 1963.
34. Strauch, G.O.: **Primary Carcinoma of the Gallbladder; Presentación of seventy cases from the Rhode Island Hospital and acumulative review of the last ten years of the American Literature.** *Surg.* 47:368, 1960.
35. Tanga, M.R. and Ewing, J.B.: **Unusual manifestations of the Gallbladder.** *Int. Surg.* 53:44, 1970.
36. Thorbjarnarson, B.: **Carcinoma of the Gallbladder and Acute Cholecystitis.** *Am. Surg.*, 151:241, 1960.
37. Thorbjarnason, B., and Glenn, F.: **Carcinoma of the Gallbladder.** *Cancer* 12:1009, 1959.
38. Treadwell, T.A., Hardin, W.J.: **Primary Carcinoma of the Gallbladder; The Role of Adjuntive Therapy in its Treatment.** *Am. J. Surg.* 132:703, 1976.
39. Ulin, A.W., Wagner, S. and Gambescia, J.M.: **Carcinoma of the Gallbladder; a Significant Complication of Cholelithiasis in Older Patients.** *Am. J. Gastroenterol.* 36:163, 1961.
40. Vergara, A., Vergara, C., Ramírez, A., Negret, M.: **Carcinoma Primario de Vesícula Biliar.** *Temas escogidos de Gastroenterología,* Vol. XVII, 189:197, 1974.